



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Alterações no nível de TNF- α após bloqueio do nervo femoral guiado por ultrassom em idosos com fratura de quadril



Ji Su Jang^{a,1}, Yeon-Hee Lee^{b,1}, Hemant K. Kandahar^{b,1}, Suman K. Shrestha^b,
Jae Sung Lee^c, Jin-Koo Lee^d, Seung Jae Park^b, Na Rea Lee^a, Jae Jun Lee^{a,*}
e Sang-Soo Lee^{b,*}

^a Hallym University, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Department of Anesthesiology, Chuncheon, Korea

^b Hallym University, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Institute for Skeletal Aging & Orthopedic Surgery, Chuncheon, Korea

^c Hallym Hospital, Department of Emergency Medicine, Incheon, Korea

^d Dankook University, College of Medicine, Department of Pharmacology, Cheonan, Korea

Recebido em 17 de junho de 2017; aceito em 22 de março de 2018

Disponível na Internet em 22 de agosto de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Citocinas;
Nervo femoral;
Fratura de quadril;
Resposta
inflamatória;
Fator de necrose
tumoral alfa

Resumo

Justificativa e objetivos: O bloqueio do nervo femoral guiado por ultrassom é um método analgésico estabelecido em pacientes com fratura de quadril. Níveis elevados de citocinas estão correlacionados com resultados desfavoráveis para o paciente após a cirurgia. Portanto, o objetivo do estudo foi descrever os níveis do fator de necrose tumoral alfa após bloqueio do nervo femoral guiado por ultrassom em pacientes idosos com fratura do colo de fêmur.

Métodos: No total, 32 pacientes foram alocados em dois grupos de tratamento: 16 pacientes (grupo bloqueio do nervo femoral; bloqueio do nervo femoral guiado por ultrassom com até 20 mL de bupivacaína a 0,5% (0,3 mL.kg⁻¹) e tramadol intravenoso) e 16 pacientes (grupo tratamento padrão, até 3 mL de solução salina a 0,9% na bainha femoral e tramadol intravenoso). Os escores do fator de necrose tumoral alfa e da Escala Visual Analógica foram avaliados imediatamente antes do bloqueio do nervo femoral e novamente em 4, 24 e 48 horas pós-bloqueio do nervo femoral. Todas as cirurgias foram realizadas de forma eletiva após 48 horas de bloqueio do nervo femoral.

Resultados: O grupo bloqueio do nervo femoral teve um nível médio de fator de necrose tumoral alfa significativamente menor em 24 (4,60 vs. 8,14, $p < 0,001$) e 48 horas (5,05 vs. 8,56, $p < 0,001$) pós-bloqueio do nervo femoral, comparado com o grupo tratamento padrão. O grupo bloqueio do nervo femoral apresentou uma média significativamente menor no escore da Escala Visual Analógica em 4 (3,63 vs. 7,06, $p < 0,001$) e 24 horas (4,50 vs. 5,75, $p < 0,001$) pós-bloqueio do nervo femoral, em comparação com o grupo tratamento padrão.

* Autores para correspondência.

E-mails: iloveu59@hallym.or.kr (J.J. Lee), totalhip@hallym.ac.kr (S. Lee).

¹ Ji Su Jang, Yeon-Hee Lee e Hemant K. Kandahar são os primeiros coautores.

Conclusões: O bloqueio do nervo femoral guiado por ultrassom utilizando 0,3 mL.kg⁻¹ de bupivacaína a 0,5% até o máximo de 20 mL resultou em um nível significativamente menor de fator de necrose tumoral alfa.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cytokines;
Femoral nerve;
Hip fracture;
Inflammatory response;
Tumor necrosis factor alpha

Changes in the tumor necrosis factor- α level after an ultrasound-guided femoral nerve block in elderly patients with a hip fracture

Abstract

Background and objectives: An ultrasound guided femoral nerve block is an established analgesic method in patients with a hip fracture. Elevated cytokine levels correlate with poor patient outcomes after surgery. Hence, the aim of the study was to describe the levels of tumor necrosis factor- α after an ultrasound-guided femoral nerve block in elderly patients having a femoral neck fracture.

Methods: A total of 32 patients were allocated into two treatment groups: 16 patients (femoral nerve block group; ultrasound-guided femoral nerve block with up to 20 mL of 0.3 mL.kg⁻¹ of 0.5% bupivacaine and intravenous tramadol) and 16 patients (standard management group; up to 3 mL of 0.9% saline in the femoral sheath and intravenous tramadol). Tumor necrosis factor- α and visual analogue scale scores were evaluated immediately before the femoral nerve block and again at 4, 24, and 48 h after the femoral nerve block. All surgery was performed electively after 48 h of femoral nerve block.

Results: The femoral nerve block group had a significantly lower mean tumor necrosis factor- α level at 24 (4.60 vs. 8.14, $p < 0.001$) and 48 h (5.05 vs. 8.56, $p < 0.001$) after the femoral nerve block, compared to the standard management group. The femoral nerve block group showed a significantly lower mean visual analogue scale score at 4 (3.63 vs. 7.06, $p < 0.001$) and 24 h (4.50 vs. 5.75, $p < 0.001$) after the femoral nerve block, compared to the standard management group.

Conclusions: Ultrasound-guided femoral nerve block using 0.3 mL.kg⁻¹ of 0.5% bupivacaine up to a maximum of 20 mL resulted in a significant lower tumor necrosis factor- α level.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Fraturas de quadril são lesões dolorosas comuns em adultos e fontes do aumento de mortalidade e morbidade entre os idosos.¹ Além disso, pacientes geriátricos são particularmente suscetíveis a respostas inflamatórias profundas a traumas que aumentam a mortalidade e morbidade, inclusive complicações infecciosas.² Portanto, minimizar a inflamação e a dor é importante para reduzir a mortalidade e morbidade. Um bloqueio do nervo femoral (BFN) guiado por ultrassom com a administração de uma única injeção de anestésico local é um método analgésico estabelecido e eficaz em pacientes com fratura de quadril. Beaudoin et al. relataram que o grupo BNF que usou 25 mL de bupivacaína apresentou redução significativa da dor em comparação com o grupo morfina intravenosa.³

Uma resposta inflamatória considerável ocorre após uma grande lesão musculoesquelética.⁴ A gravidade da resposta inflamatória é importante em muitos quadros de doenças e determina a possibilidade de resolução ou cronicidade da doença. O papel das citocinas na desregulação inflamatória está bem estabelecido. Estudos recentes sugerem que níveis elevados de citocinas correlacionam com maus resultados para os pacientes.⁵⁻⁷ Uma citocina pró-inflamatória

em particular, o fator de necrose tumoral- α (*Tumor Necrosis Factor- α* - TNF- α), é um importante marcador de atividade inflamatória.⁸ Além disso, um estudo anterior relatou que pacientes lesionados com altas concentrações de TNF- α tinham risco aumentado de morte.⁹

O objetivo deste estudo foi avaliar alterações no TNF- α , uma importante citocina inflamatória, após BNF guiado por ultrassom no setor de emergência em pacientes idosos com fratura do colo do fêmur. A nossa hipótese foi que o nível de TNF- α seria significativamente alterado após o BNF.

Métodos

Desenho do estudo e seleção de pacientes

Um ensaio clínico randomizado e controlado com dois grupos de estudo foi feito. O protocolo deste ensaio clínico foi registrado no *Clinical Information Service* (disponível em: <http://cris.nih.gov.kr>, KCT0001702). O estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão de nosso instituto e feito de acordo com os padrões éticos estabelecidos em uma versão apropriada da Declaração de Helsinque. Assinaturas em termos de consentimento informado foram obtidas de 34 pacientes

com fraturas isoladas do colo do fêmur. Os pacientes eram elegíveis se tivessem 60 anos ou mais, uma fratura do colo femoral radiograficamente comprovada, estado neurovascular distal normal, escore de dor de moderado a grave (≥ 5) na EVA no momento da inclusão e conseguissem assinar o termo de consentimento e participar ativamente do estudo. Os pacientes que recusaram participar e aqueles com história conhecida de alergia ao medicamento do estudo, cirurgia vascular femoral prévia do mesmo lado da fratura e incapacidade de compreender o protocolo do estudo foram excluídos. A investigação foi feita de acordo com o descrito por Beaudoin et al.,³ com pequenas modificações. Foram incluídos neste estudo 36 pacientes do setor de emergência com fratura única do colo femoral.

BNF

Todos os procedimentos foram feitos por um médico com experiência em administrar BNF guiado por ultrassom. Os bloqueios foram feitos após exames, diagnósticos e consentimentos dos pacientes no setor de emergência. Os 16 pacientes do grupo BNF foram submetidos ao BNF guiado por ultrassom, em posição supina, com o uso de uma máquina de ultrassom SonoSite S-nerve (SonoSite Inc., Bothell, WA, EUA) com uma sonda de transdutor de matriz linear HFL 38 \times 13–6 MHz. A assepsia da pele foi preparada com uma solução de iodopovidona. A sonda foi colocada no lado do quadril afetado no nível da prega da virilha em uma orientação transversal para os vasos femorais para identificar o nervo em corte transversal como a estrutura hiperecogênica a cerca de 1 cm lateral à artéria pulsátil. Uma pápula cutânea foi elevada 2 cm lateral e distal à sonda com lidocaína a 2% e agulha de calibre 27G. Após perfurar a pápula, uma agulha espinhal ponta de lápis de calibre 22G foi introduzida em um ângulo de 45 graus e avançada sob visualização direta através da fásia iliopectínea na proximidade imediata do nervo. Até 20 mL de bupivacaína a 0,5% (0,3 mL.kg⁻¹) foram injetados ao longo da bainha do nervo após a aspiração inicial. Se sangue fosse aspirado, a agulha seria reposicionada. A agulha foi visualizada ao longo do procedimento para evitar lesão vascular e garantir a administração adequada do fármaco no plano fascial correto. O anestésico local foi depositado ao redor da bainha do nervo femoral e a agulha reposicionada, caso estivesse fora da área desejada. Pressão manual foi então aplicada 1 cm abaixo do local da injeção por 5 min para facilitar a disseminação proximal do fármaco.

Os 16 pacientes do grupo TP receberam uma injeção placebo de solução salina normal; os participantes estavam cegados para a injeção placebo. O procedimento placebo foi feito conforme descrito por Beaudoin et al.³ e 3 mL de soro fisiológico a 0,9% foram injetados por via subcutânea. Após as injeções, tramadol intravenoso (IV) foi prescrito. Os médicos responsáveis pelo tratamento foram instruídos a usar tramadol IV e objetivar uma redução de 50% no desconforto do paciente ou mediante a solicitação do paciente.

Mensurações do desfecho

Amostra de sangue foi obtida de uma veia periférica imediatamente antes do BNF para medir o nível de TNF- α e novamente em quatro, 24 e 48 h após o procedimento. O

sangue foi centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos (min) e o soro congelado em 30 min a -70 °C até a feitura do ensaio. O TNF- α sérico foi medido com um kit de ensaio imunossorvente ligado à enzima (Elisa) comercialmente disponível (Human TNF- α Quantikine Elisa; R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA).

O controle da dor foi avaliado de acordo com uma escala VAS de 11 pontos (de 0 = sem dor a 10 = pior dor imaginável) e com o uso de analgésico de resgate. O escore VAS foi registrado imediatamente antes do BNF e em quatro, 24 e 48 h após o término do procedimento. As complicações incluíram sinais ou sintomas indesejáveis pelo uso de agente anestésico sistêmico, inclusive punção de vaso (aspiração de sangue), dor no nervo (dor dermatomal intensa à injeção), formação de hematoma, infecção ou quaisquer eventos adversos. A quantidade de analgesia de resgate e a ocorrência de eventos adversos (náusea, vômito, hipotensão, dessaturação ou prurido) foram registradas. Dessaturação foi definida como saturação em ar ambiente < 92%. Todas as cirurgias foram feitas de forma eletiva após 48 h do BNF. Revisamos os prontuários médicos eletrônicos do setor de emergência e registramos o tempo e a dose de analgésicos administrados. Todas as prescrições de medicamentos foram colocadas nos prontuários eletrônicos do setor de emergência. Essa variável de eficácia representou a quantidade total de opioide recebida após o procedimento do estudo, enquanto o paciente estava no setor de emergência.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado com base em um estudo anterior que avaliou a eficácia do BNF *versus* tratamento padrão apenas com opioides.³ De acordo com esse estudo, 67% dos pacientes que receberam BNF apresentaram melhoria significativa da dor em relação àqueles que receberam o tratamento padrão. Estimamos que a inclusão de 32 participantes (16 por grupo) nos permitiria detectar a eficácia com $\alpha = 0,05$ e poder de 0,9. Todos os dados foram expressos em números ou médias \pm desvio-padrão.

Todas as análises foram feitas com o programa SPSS para Windows (versão 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram analisadas com o teste *t* de Student ou teste *U* de Mann-Whitney e as variáveis categóricas com o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Os níveis de TNF- α e os escores VAS foram avaliados com uma análise de variância de medidas repetidas. Valores de *p* < 0,05 foram considerados significativos.

Resultados

A mediana dos 32 pacientes era de 75 anos (intervalo: 61–90) e 21 eram do sexo feminino. Dezenove sofreram uma lesão no membro direito, enquanto os outros sofreram uma lesão no quadril esquerdo. Antes do BNF, dois pacientes se recusaram a participar e foram excluídos. Os 34 restantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, a depender do uso de bupivacaína para o BNF: BNF com bupivacaína mais tramadol intravenoso (grupo BNF) ou bloqueio do nervo femoral com solução salina mais tramadol intravenoso (tratamento padrão – grupo TP). Depois do BNF, dois pacientes foram excluídos devido à hemólise em amostra de sangue para o ensaio de TNF- α . Por fim, 32 pacientes foram incluídos neste estudo: 16 no grupo BNF e 16 no grupo TP (fig. 1).

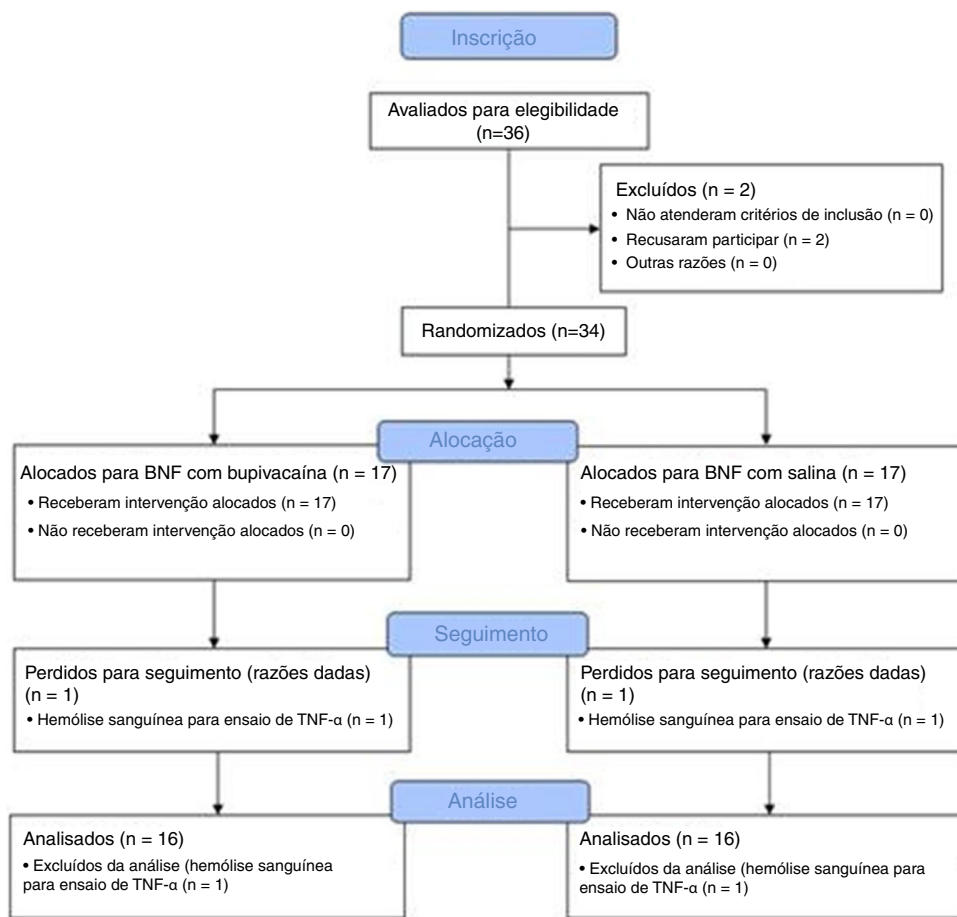


Figura 1 Fluxograma da inscrição dos pacientes.

Tabela 1 Características e comorbidades dos pacientes. Os valores foram expressos em média \pm desvio-padrão (intervalo)

	TP (n = 16)	BNF (n = 16)	p-valor
Homem/Mulher	6/10	5/11	1,000
Idade (anos)	75,2 \pm 8,0 (62–88)	76,1 \pm 8,9 (61–90)	0,756
Altura (cm)	157,3 \pm 9,4 (146–171)	156,2 \pm 8,2 (145–172)	0,706
Peso (kg)	58,2 \pm 9,1 (47–80)	59,3 \pm 7,7 (49–72)	0,708
IMC	23,7 \pm 4,1 (16–29)	24,4 \pm 3,0 (20–29)	0,591
Comorbidades (n)			1,000
Hipertensão	6	7	
Diabetes melito	5	4	
Doença cardíaca coronariana	1	2	
Insuficiência cardíaca congestiva	1	1	
Carcinoma hepatocelular	0	1	
Doença de Alzheimer	2	1	
Doença renal crônica	2	2	
Câncer de estômago	0	1	
Câncer colorretal	0	1	

ASA, American Society of Anesthesiologists; BNF, bloqueio do nervo femoral; IMC, índice de massa corporal; TP, tratamento padrão.

Todos os procedimentos de BNF exigiram uma única tentativa e nenhuma complicação foi observada. Um resumo das características e comorbidades dos pacientes é apresentado na [tabela 1](#). Não foram detectadas diferenças de idade, sexo, tipo de fratura ou comorbidades entre os grupos.

As médias do escore VAS pré-BNF (7,13: grupo BNF vs. 6,88 grupo TO; $p = 3,38$) e em 48 h após BNF (5,13 vs. 5,26; $p = 0,592$) não diferiram entre os grupos. A média do escore VAS no grupo BNF foi significativamente menor em 4 h (3,62 vs. 7,06; $p < 0,001$) e 24 h (4,5 vs. 5,75; $p < 0,001$) após BNF

Tabela 2 Analgesia parenteral, eventos adversos e medidas de desfecho

	Grupo TP	Grupo BNF	p-valor
Eventos adversos			
Náusea/vômito, n (%)	6 (37)	4 (25)	0,446
Hipotensão, n (%)	4 (25)	2 (12)	0,654
Dessaturação, n (%)	2 (12)	3 (18)	1,000
Prurido, n (%)	1 (6)	0 (0)	1,000
Analgesia parenteral			
Pré-BNF tramadol (mg) M ± DP	59,4 ± 45,5	62,5 ± 50,0	0,906
Tramadol de resgate (mg) M ± DP	53,7 ± 37,7	12,5 ± 9,12	0,001 ^a

BNF: bloqueio do nervo femoral; DP: desvio-padrão; M: valor médio; TP: tratamento padrão.

Hipotensão foi definida como pressão arterial sistólica < 90 mmHg em qualquer momento durante o estudo.

Dessaturação foi definida como saturação de O₂ em ar ambiente < 92%.

^a Estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

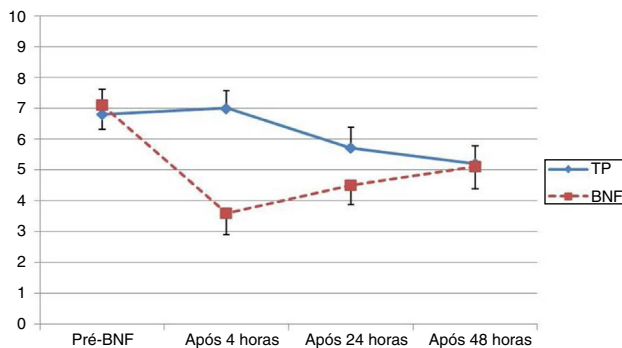


Figura 2 Escore VAS ao longo do tempo nos grupos BNF e TP. Os dados foram expressos em média ± erro-padrão. BNF: bloqueio do nervo femoral; VAS: *Visual Analogue Scale* (escala visual analógica); TP: tratamento padrão.

em comparação com o grupo TP (fig. 2). As médias dos níveis de TNF- α (pg.mL⁻¹) pré-BNF (8,36 vs. 8,15; $p=0,822$) e 4 h após BNF (7,64 vs. 8,08; $p=0,637$) não diferiram entre os dois grupos. O nível de TNF- α no grupo BNF foi significativamente menor (pg.mL⁻¹) em 24 (4,60 vs. 8,14; $p < 0,001$) e 48 h (5,05 vs. 8,56; $p < 0,001$) após BNF, comparado com o grupo TP (fig. 3).

Analgesia parenteral e eventos adversos (tabela 2)

Os pacientes do grupo BNF receberam significativamente menos tramadol IV de resgate do que os pacientes do grupo TP ($p=0,001$). Não houve diferença nos eventos adversos entre os dois grupos ().

Discussão

No presente estudo, os níveis plasmáticos de TNF- α no grupo BNF diminuíram significativamente após 24 e 48 h de BNF em comparação com aqueles no grupo TP. O menor

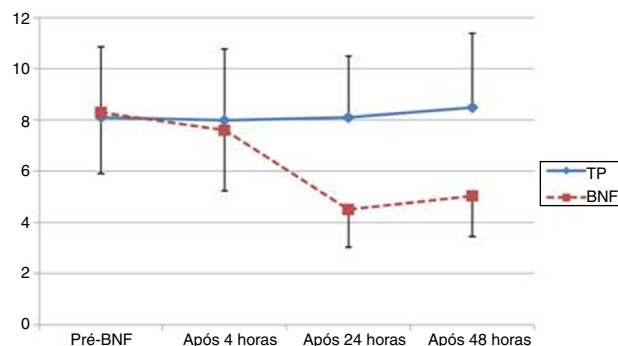


Figura 3 Níveis de TNF- α (pg.mL⁻¹) nos grupos BNF e TP. Os dados foram expressos em média ± erro-padrão. TNF- α : fator de necrose tumoral- α ; TP: tratamento padrão; BNF: bloqueio do nervo femoral.

valor foi observado após 24 h, com leve aumento após 48 h, mas não foi significativamente diferente do valor registrado após 24 h. O menor escore VAS foi registrado após 4 h, mas os níveis de TNF- α começaram a diminuir gradualmente após 4 h, atingiram o mínimo após 24 h e aumentaram ligeiramente após 48 h. Esse resultado sugere que a infiltração de bupivacaína na bainha femoral pode ter reduzido o TNF- α no local da fratura, o que por sua vez parece ter diminuído lentamente a concentração plasmática de TNF- α após 4 h. A razão para isso é que a alteração no nível de TNF- α no local da fratura devido ao anestésico local teria retardado o tempo até atingir o nível plasmático de TNF- α . Em estudo anterior que avaliou pacientes com fraturas, a observação do tempo de aparecimento e dos gradientes de concentração das citocinas IL-6 e IL-8 no local sugeriu que os hematomas fraturários de tecidos moles e outros locais de lesão tecidual podem ser os principais contribuintes dos efeitos sistêmicos das citocinas.¹⁰ Em particular, no hematoma fraturário de tecido mole, o nível sérico de IL-8 atingiu o pico após 46 h e o aparecimento de IL-8 circulante no plasma ocorreu após 72 h. Semelhante à interleucina-8 (IL-8), nosso estudo também sugere que os níveis de TNF- α no local da fratura e no plasma podem diferir ao mesmo tempo e que as alterações no nível de TNF- α no local da fratura podem afetar o nível plasmático sistêmico de TNF- α .

A resposta local à lesão é dominada por células inflamatórias que contribuem para a depuração e restauração de tecido necrótico.¹¹ As citocinas liberadas por essas células inflamatórias atuam em locais distantes da origem de sua produção, enquanto uma resposta sistêmica na fase aguda acompanha a inflamação local. A citocina pró-inflamatória TNF- α é um importante marcador de atividade inflamatória.⁸ A produção de TNF- α é feita principalmente por macrófagos e monócitos. As células T também produzem TNF- α após a ativação e estão entre as citocinas secretadas precocemente após o trauma.¹² Concentrações aumentadas de TNF- α são encontradas em condições inflamatórias agudas e crônicas (p. ex.: trauma, sepse, infecção e artrite reumatoide).¹³ Os anestésicos locais afetam a produção de citocinas pró-inflamatórias e reduzem o transporte axonal e a síntese de TNF- α .¹⁴ O anestésico local bupivacaína tem um efeito anti-inflamatório sistêmico¹⁵ e reduz a produção de citocinas através de efeitos locais e sistêmicos.¹⁶

O tempo médio de início do bloqueio do nervo principal com bupivacaína foi de 20–30 min e a duração média foi de 6–12 h.¹⁷ O tempo de ação de bupivacaína é de apenas 6–12 h, mas o escore VAS foi menor 24 h após BNF em comparação com o grupo TP. A razão para isso é que a depuração plasmática de bupivacaína em pacientes idosos é menor; portanto, a duração do efeito foi maior. Em nosso estudo, os pacientes tinham em média 75 anos e apresentavam várias doenças subjacentes, como hipertensão, diabetes *mellitus* e doença renal crônica. A sensibilidade aos anestésicos locais é maior em pacientes idosos e a taxa de depuração plasmática é menor; portanto, a duração do efeito do anestésico local é 2,5 vezes maior do que em pacientes mais jovens.^{18–20} A duração média de bupivacaína infiltrada é de 6–12 h, mas aumenta para 40 h em pacientes idosos. Portanto, bupivacaína permaneceu efetiva 24 h após BNF, sugeriu um escore VAS menor do que no grupo TP. Os pacientes idosos são especialmente vulneráveis a respostas inflamatórias profundas aos traumas que aumentariam a mortalidade e as morbidades, inclusive complicações infecciosas.²¹ Portanto, o controle da dor e da inflamação em pacientes com o uso de BNF é importante para reduzir a mortalidade e a morbidade.

Limitação do estudo

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, medimos TNF- α apenas como uma citocina pró-inflamatória. No entanto, TNF- α está envolvido na inflamação sistêmica e desempenha um papel fundamental na modulação da reação de fase aguda durante a infecção. Portanto, o TNF- α é considerado um indicador confiável de inflamação. Segundo, o sistema do escore VAS é subjetivo. Porém, os estudos prévios de bloqueios regionais preventivos para controle da dor adotaram o escore VAS. Terceiro, o nível pós-operatório de TNF- α , os escores VAS e as complicações não foram avaliados. Estudos adicionais são necessários para definir se a redução da resposta inflamatória através do BNF diminuiria a mortalidade e as complicações após fratura de quadril no pós-operatório.

Sumário

O BNF guiado por ultrassom, com 0,3 mL.kg⁻¹ de bupivacaína a 0,5% até um máximo de 20 mL, resultou em níveis significativamente mais baixos de TNF- α em 24 e 48 h após o BNF. Níveis diminuídos de TNF- α podem indicar um risco baixo de complicações induzidas por inflamação. Além disso, o BNF na dose usada neste estudo forneceu efeitos analgésicos suficientes.

Financiamento

Esta pesquisa foi apoiada pelo Fundo de Pesquisa da Universidade de Hallym, pelo Programa Básico de Pesquisa Científica por meio da Fundação Nacional de Pesquisa da Coreia (NRF) e financiado pelo Ministério da Educação e por uma concessão do Projeto R&D de Tecnologia de Saúde da Coreia por meio do Instituto de Desenvolvimento da Indústria de Saúde da Coreia (KHIDI), subsidiado pelo Ministério da Saúde e Bem-Estar, República da Coreia.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Fletcher AK, Rigby AS, Heyes FL. Three-in-one femoral nerve block as analgesia for fractured neck of femur in the emergency department: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2003;41:227–33.
2. Marino M, Palmieri G, Peruzzi M, et al. A study of inflammatory/necrosis biomarkers in the fracture of the femur treated with proximal femoral nail antirotation. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:189864.
3. Beaudoin FL, Haran JP, Liebmann O. A comparison of ultrasound-guided three-in-one femoral nerve block versus parenteral opioids alone for analgesia in emergency department patients with hip fractures: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med.* 2013;20:584–91.
4. Reikeras O, Borgen P. Activation of markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis in musculoskeletal trauma. *PLoS ONE.* 2014;9:e107881.
5. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, et al. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35:2016–24.
6. Maier B, Lefering R, Lehnert M, et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock.* 2007;28:668–74.
7. Frink M, van Griensven M, Kobbe P, et al. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:49.
8. Easton R, Balogh ZJ. Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: a systematic review. *Injury.* 2014;45:934–41.
9. Hranjec T, Swenson BR, Dossett LA, et al. Diagnosis-dependent relationships between cytokine levels and survival in patients admitted for surgical critical care. *J Am Coll Surg.* 2010;210, 833-44,45-6.
10. Hauser CJ, Zhou X, Joshi P, et al. The immune microenvironment of human fracture/soft-tissue hematomas and its relationship to systemic immunity. *J Trauma.* 1997;42:895–903.
11. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R345–53.
12. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury.* 2007;38:1336–45.
13. Popa C, Netea MG, van Riel PL, et al. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J. Lipid Res.* 2007;48:751–62.
14. Grosu I, Lavand'homme P. Continuous regional anesthesia and inflammation: a new target. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81:1001–9.
15. Leduc C, Gentili ME, Estebe JP, et al. The effect of local anesthetics and amitriptyline on peroxidation in vivo in an inflammatory rat model: preliminary reports. *Anesth Analg.* 2002;95:992–6.
16. Beloeil H, Ji RR, Berde CB. Effects of bupivacaine and tetrodotoxin on carrageenan-induced hind paw inflammation in rats (Part 2): cytokines and p38 mitogen-activated protein kinases in dorsal root ganglia and spinal cord. *Anesthesiology.* 2006;105:139–45.
17. Miller RD. *Miller's anesthesia.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1043.
18. Paqueron X, Boccarda G, Bendahou M, et al. Brachial plexus nerve block exhibits prolonged duration in the elderly. *Anesthesiology.* 2002;97:1245–9.
19. Hanks RK, Pietrobon R, Nielsen KC, et al. The effect of age on sciatic nerve block duration. *Anesth Analg.* 2006;102:588–92.
20. Tsui BC, Wagner A, Finucane B. Regional anaesthesia in the elderly: a clinical guide. *Drugs Aging.* 2004;21:895–910.
21. Bonica JJ. Importance of effective pain control. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1987;85:1–16.